

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号  
特表2002-512552  
(P2002-512552A)

(43) 公表日 平成14年4月23日 (2002.4.23)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>  
A 6 1 N 1/30

識別記号

F I  
A 6 1 N 1/30

ターミナル (参考)

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 39 頁)

(21) 出願番号 特願平11-509974  
(86) (22) 出願日 平成10年7月22日 (1998.7.22)  
(85) 翻訳文提出日 平成11年3月23日 (1999.3.23)  
(86) 国際出願番号 PCT/US98/15051  
(87) 国際公開番号 WO99/04851  
(87) 国際公開日 平成11年2月4日 (1999.2.4)  
(31) 優先権主張番号 08/898, 656  
(32) 優先日 平成9年7月22日 (1997.7.22)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)

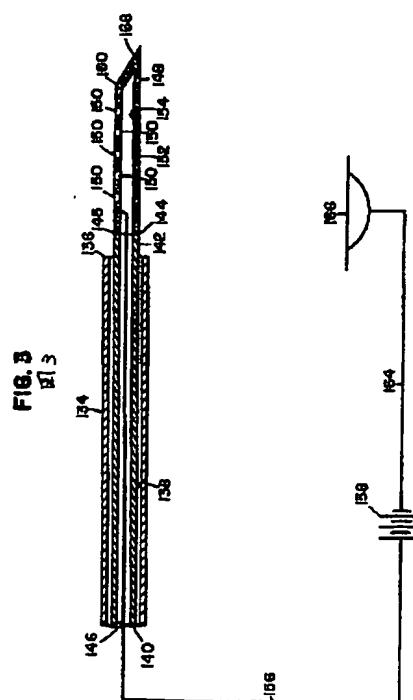
(71) 出願人 イーメッド コーポレイション  
アメリカ合衆国 ミネソタ州 55112 セ  
ント ポール, キャンパス ドライブ  
651  
(72) 発明者 シャップランド, ジェイ., エドワード  
アメリカ合衆国 ミネソタ州 55126 シ  
ョアビュー, ルスティック プレイス  
4322  
(72) 発明者 ワルシュ, ロバート, ジー.  
アメリカ合衆国 ミネソタ州 55044 レ  
イクヴィル, ジャクソン トレイル  
17185  
(74) 代理人 弁理士 大塚 康德 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 心臓組織中への薬剤のイオン電気導入法による配送

(57) 【要約】

薬剤を心筋中へ直接配送する装置。その装置は、延長部材を包含する。当該延長部材は、配置ルーメンと遠位先端部とを規定する。中空針は、心筋中へ挿入されるように構成される。当該針は当該延長部材に接続して使用される。当該針は側部を有すると共に、その側部に吐出口を規定する。第1及び第2電極は、電源に電氣的に接続されるように構成される。当該第1電極は、当該吐出口を貫流する試薬と電氣的に直接導通するように配置される。



## 【特許請求の範囲】

1. 薬剤を心筋中へ直接配送する装置であって、  
配置ルーメン及び遠位先端部を規定する延長部材であるところのガイド部材と、  
前記ガイド部材に接続して用いられる中空針であって、その針が側部を有していると共に該側部における吐出部を規定するところの、心筋中へ挿入されるように構成された中空針と、  
電源に電氣的に接続されるように構成された第1及び第2電極であって、該第1電極が前記吐出部を貫流する薬剤と直接導通するように配置された第1及び第2電極と、  
を備える配送装置。
2. 前記針は内部部材と接続して用いられ、前記針と該内部部材とは、前記配置ルーメンをスライド可能に係合している請求項1記載の装置。
3. 前記内部部材は探針であり、前記針は前記配置ルーメンと液体で導通している請求項2記載の装置。
4. 前記内部部材はカテーテルであり、そのカテーテルは配送ルーメンを規定し、その配送ルーメンは前記針と液体で導通している請求項2記載の装置。
5. 前記針は、延長シャフトを有すると共に、前記配置ルーメンをスライド可能に契合する請求項1記載の装置。
6. 前記延長部材は、剛性である請求項1記載の装置。
7. 前記ガイド部材は可撓性であり、且つ循環系を介して前記心筋にアクセスするように構成される請求項1記載の装置。
8. 前記ガイド部材は、剛性である請求項1記載の装置。
9. 前記ガイド部材は、カニューレである請求項1記載の装置。
10. 前記針は、螺旋形状を有する請求項1記載の装置。
11. 前記針は、直線状である請求項1記載の装置。
12. 前記針はニチノール製であって、直線状である第1の状態と直線状でない第2の状態とを有する請求項1記載の装置。

13. 前記針は、複数の吐出口を規定する請求項1記載の装置。
14. 前記吐出口は、前記針内に規定されたスロットである請求項13記載の装置。
15. 前記針は、電気伝導性材料を有すると共に、前記第1電極を形成する請求項1記載の装置。
16. 前記ガイド部材は吐出口を規定し、前記中空針を該吐出口から配置可能である請求項1記載の装置。
17. 前記吐出口は、前記ガイド部材の前記遠位先端部に位置する請求項16記載の装置。
18. 前記吐出口は、前記ガイド部材の前記側部に位置する請求項
- 16記載の装置。
19. 前記ガイド部材は膨張ルーメンを規定し、前記装置は、前記延長部材に接続して使用されるバルーンを更に備えており、そのバルーンは、該膨張ルーメンと液体で導通している請求項18記載の装置。
20. 薬剤を心筋中へ直接配送する方法であって、  
遠位先端に針を有する延長体を、患者中に導入する工程と、  
前記薬剤を配送するように構成されている前記針を、前記心筋中に挿入する工程と、  
前記針の手前の心臓組織中に、イオン電気導入法によって前記薬剤を輸送する工程と、  
を有する配送方法。
21. 前記心筋は心臓サイクルを有しており、イオン電気導入法によって前記薬剤を輸送する前記工程は、  
前記心筋の電気活性をモニタする工程と、  
前記心筋中に電流を通す工程と、  
不整脈の危険性を最小限にすべく、前記心臓サイクル内に前記電流を同期させる工程と、  
を含む請求項20記載の方法。

22. 前記心筋は心臓サイクルを有しており、イオン電気導入法によって前記薬剤を輸送する前記工程は、

前記心筋の電気活性をモニタする工程と、

前記心筋中に電流を通す工程と、

前記心筋の内部に、少なくとも1心臓サイクルを開始させるペース用パルスを供給する工程と、

不整脈の危険性を最小限にすべく、前記心臓サイクル内の残りの部

分に前記電流を同期させる工程と、

を含む請求項20記載の方法。

23. 前記針は螺旋形状を有しており、前記針を挿入する工程は、前記心筋中に前記針をねじ込む工程を含む請求項20記載の方法。

24. 前記針は、電気伝導性材料で作成された第1電極を形成しており、その第1電極と第2電極とは電源と電氣的に導通しており、

心臓組織中にイオン電気導入法によって前記薬剤を輸送する前記工程は、前記第1及び第2電極間に電圧勾配を印加する工程を含む請求項20記載の方法。

25. 前記針を前記心筋中に挿入するのに先立って、前記心筋の電気活性を地図化する工程と、

リエントリ回路の所在を決定する工程とを更に有しており、

前記針を挿入する前記工程は、前記針を前記リエントリ回路の近くに挿入する工程を含む請求項20記載の方法。

26. 前記薬剤を注入する前記工程は、

可逆性ブロック剤を注入する工程と、

前記心筋内に頻脈を誘発を試みる工程と、

頻脈が誘発されない場合に、切除剤を注入する工程と、

を含む請求項25記載の方法。

27. 前記ブロック剤は、アデノシン類、麻酔剤及び電解質で基本的に構成されるグループから選択される請求項26記載の方法。

28. 前記切除剤は、エタノール、細胞毒、固定剤及び神経毒で基本的に構成

されるグループから選択される請求項26記載の方法。

29. 前記薬剤は、血管形成を促進する請求項20記載の方法。

30. 前記薬剤は、血管内皮成長因子、塩基性及び酸性繊維芽成長因子、及び成長因子をコードする遺伝子で基本的に構成されるグループから選択される請求項29記載の方法。

31. 前記延長体はカテーテルであり、延長体を導入する前記工程は、前記針と前記延長体とを前記循環系を通して前記心臓のチャンバ内に導入する工程を含む請求項20記載の方法。

32. 前記針と前記延長体とを前記循環系を通して前記心臓のチャンバ内に導入する前記工程は、

遠位先端部を有すると共にルーメンを規定するガイド用部材を、前記循環系を通って前記心臓のチャンバ内に導入する工程と、

前記針が前記ガイド用部材の前記遠位先端部から配置されるまで、前記ガイド用部材の前記ルーメンを通して、前記針と延長部材とを通す工程と、を含む請求項31記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

心臓組織中への薬剤のイオン電気導入法による配送同時係属出願

本出願は「薬剤のイオン電気導入法による配送用注射針」という題名の出願と同時に受理され、代理人文書番号9367.47US01で識別される。その開示内容は、本明細書に参考資料として引用される。

技術分野

本発明は患者の心臓への薬剤の配送に関し、特に心臓組織中への薬剤のイオン電気導入法による配送に関する。

従来技術

ヒトの心臓は驚くべき器官である。それは呼吸系や神経系と協同する自己制御ポンプであり、血液を酸素化し体中に分配させる。この機構は、生命を維持する。

図1を参照すると、心臓100は心房と心室とを定義する筋肉である。心房には左心房102と右心房104とがある。心室には左心室106と右心室108とがある。心房心筋110は心房の外壁を形成する。心室心筋112が心室の外壁を形成する。心室間隔壁114により右心室106と右心室108とに分けられる。

これらのチャンバ102、104、106、108を圧縮し全身循環系へ血液を送液するために、心臓100は各心拍中、規則正しい順序で収縮・弛緩する。全身循環系には、心臓100そのものを形成する筋肉を含め血液を体のあらゆる領域に送る血管が含まれる。

心拍は、電気信号である心臓パルスを中心100全体に分配する、心臓伝導系116で始まる。これらの電気パルスは心臓100を刺激し、心臓を収縮させることによって血液を送り出す。心臓伝導系116は細胞と線状の筋肉繊維でできている。筋肉繊維は線状であるが、心臓伝導系116は

確定した、または明確な境界を持たない。

心臓パルスは一種の自然ペースメーカーとして機能する洞房結節（SA結節）118で発生する。次いで信号は心房経路120を経由して心房心筋110中に放射状に広が

る。心房経路120中の心臓パルスは心房心筋110を刺激し、心房102、104を収縮させ、血液を心室106、108に流し込む。

心房経路120はまた、心房心室結節（AV結節）122と呼ばれる他の結節へも当該電気パルスを運ぶ。AV結節122から、当該心臓パルスは、心室間隔壁114に沿って走るHis124束と呼ばれる繊維群に沿って転送される。His124束は右束枝126と左束枝128に分岐する。正常な心臓において、His124束は、心房心筋110と心室心筋112との間に心臓パルス用の経路を提供するのみである。

心臓パルスは、左及び右分岐126及び128を通して、心室心筋112を通る通路を提供するPurkinje系130へ送られる。Purkinje系130の心臓パルスは、心室心筋112を収縮させ、血液を左及び右心室チャンバ106及び108から全身循環系へ送り出す。心房心筋110と心室心筋112の間の収縮には若干の遅れがある。

この系において、SA結節118は、心臓100のリズムをとる心臓ペースメーカーである。心室心筋112はSA結節118から受け取った心臓パルスを遅らせ、心房と心室102、104、106及び108の収縮を連携させる。図2に示す通り、これらの通路は血液供給の阻害により損傷を受ける心臓壁組織領域である心筋梗塞等の損傷により障害されることがある。動脈硬化は心筋梗塞の主な原因である。その結果、心臓パルスを迂回する経路を提供し悪い方向へ動くリエントリ回路132が形成する。これらのリエントリ回路は速い不自然な心拍である頻脈症状を生じる。

いくつかのリエントリ回路は、僅か数ミリメートルの距離にわたる顕微鏡的な大きさであり、心房102、104または心室106、108に隔離されている。リエントリ回路で生じる頻脈は、心臓100が無秩序なパターンで振動する原繊維形成を発症させることがある。極端な場合、頻脈は心臓100の吐出量を減少させ、血液の循環を停止させることもある。こ

れが数分以上続けば死に至り得る。リエントリ回路が心室心筋112にある場合、この危険性が特に高くなる。他のリエントリ回路は巨視的であり、心房及び心室心筋110、112の間に伸びることがある。この状況において、心臓パルスは、心室心筋110へ別経路を通して戻り、速すぎる心拍となる。リエントリ回路はまた、AV結節内に広がることもあり、結節頻脈を生じる。

頻脈を治療する一つの方法は、リエントリ回路を形成している組織を破壊することである。この組織を破壊するため、医師は心臓内に置かれる電気生理カテテルまたは類似のプロープを用いて心臓の電気活性の地図を作成する。リエントリ回路の場所を定めた後、医師はリエントリ回路を形成する組織を高エネルギー電流で殺すか切除する。この標的組織を殺す他の技法には、レーザエネルギー、マイクロウエーブ加熱及び超定温冷却である寒冷切除の利用がある。

これらの技法は重大な欠点がある。例えば、マイクロウエーブエネルギーには焦点がなく、レーザエネルギーがリエントリ回路に到達するには心筋を通過しなければならない。その結果、これらの技法はしばしば心臓壁の深い場所にある組織を切除することができず、従って、リエントリ回路を形成する組織を全て殺すことができない。この技法はまた、リエントリ回路を取り巻く健全な心臓組織を殺し、心臓の機械的な機能を損なうことがある。更に寒冷切除及びレーザ切除は極めて高価であり、他の形の切除が必要であるよりはるかに進んだトレーニングが必要である。

他の欠点は、医師がリエントリ回路として正しい組織を同定したかどうかを判定する現在の試験は、実際に組織を切除し、頻脈を誘発する試みとして心臓を電氣的に刺激することである。頻脈を誘発した場合、医師は更に別の場所を切除しなければならない。この試行錯誤法は健全な心臓組織を破壊する結果となる。

従って、正常な組織への影響を最低限してリエントリ回路を形成する組織を破壊する装置と方法が必要である。更に、心臓組織を殺さな

いでリエントリ回路の存在を同定し試験する方法も必要である。

心筋経の血流を制約する環状動脈疾患も、罹る人の多い病気である。血流の欠損は通常、動脈硬化等による遮断により生じる。この遮断により、血流が減少した領域で用まれる死滅した組織細胞が局在する梗塞を生じる。この血流が減少した領域は、虚血ゾーンと呼ばれる。このような遮断は通常、虚血ゾーンに血流を回復させようとするバイパス手術または血管生成で治療する。しかしながら、動脈が再開塞するため、このような治療法は失敗する確率が高い。また、数多くの環状動脈の遮断である多発性環状動脈症に罹る人も多い。これらの動脈全てをバ



バイパスする、または再開通することは、手法の極端な複雑さと、その結果生じる外傷のため選択できない。結果として、バイパス手術や遮断された血管の再開通を行わず、虚血領域に適当な血流を与えることが必要になる。

#### 発明の要旨

本発明は心筋へ薬剤を直接配送する装置を指向している。その装置は、延長部材を包含する。当該延長部材は、配置ルーメンと遠位先端部とを規定する。中空針(hollow needle)は、心筋中に挿入するように構成される。当該針は、当該延長部材に接続して使用される。当該針は側部を有し、その側部に吐出口を規定する。第1及び第2電極は、電源に接続して用いられる。第1電極は、吐出口を貫流する薬剤と電気的に直接導通するような位置に配置される。

本発明の別な態様では、心筋中に直接薬剤を配送する方法を指向している。その方法は、遠位先端部に針を有する延長体を患者に導入する工程と、薬剤を配送する当該針を当該心筋に挿入する工程と、当該薬剤を当該針の手前の心臓組織にイオン電気導入法により輸送する工程を有する。

#### 図面の説明

図1は、人の心臓を示し、心臓の4個のチャンバ及び心臓パルスを伝達するために用いられる回路の略図である。

図2は、異常リエントリ回路を含む、人の心臓において心臓パルスを伝達する回路を示す。

図3は、心筋中に薬剤を配送する配送装置を示す。

図4は、図3に示す配送装置の別な実施態様を示す。

図5～7は、図3に示す配送装置で用いられる針の別な実施態様を示す。

図8は、図3に示す配送装置の別な実施態様を示す。

図9は、図3に示す配送装置の別な実施態様を示す。

図10は、図3に示す配送装置の別な実施態様を示す。

図11は、図3に示す配送装置の別な実施態様を示す。

#### 発明の詳細な説明

本発明の様々な実施態様を、図面を参照して説明するが、いくつかの図を通し

て同じ暗証番号は同じ部品及び構造を表す。これらの実施態様を参照することは本発明の範囲を制限するものではなく、本発明はその付属する請求項の範囲にのみ制約される。

本発明は一般的に言えば心筋内に直接、深く薬剤を配送導入する方法に関する。このような配送は心臓組織の切除及び新しい血管の成長を刺激する血管再生を含むいくつかの用途に対して有用である。

薬剤を配送する装置は針等の配送部を有する。配送部に有用な針の可能な実施態様には直線状の皮下注射針、またはコルク抜き状の形をした螺旋針がある。更に、その装置は、薬剤を異常心臓組織に能動的に輸送する能動ドライバを含む。このような能動ドライバには、イオン電気注入用の電極が含まれる。

本発明は、多くの利点を有する。本発明によれば、正常組織が薬剤に暴露 (exposure) されることを最小限にして異常心臓組織を確実に治療するために、十分に広い領域に薬剤を正確に配送する。本発明はまた、心筋中の深い場所にある組織の処置ができる。

本装置をリエントリ回路を除去するための心臓切除に用いた場合において、配送装置を使用する一つの可能な方法によれば、リエントリ回路が形成されていると疑われる組織に、可逆ブロッキング剤を配送することができる。可逆ブロッキング剤は、組織の電気活性を一時的にブロックするが、心臓細胞を殺すことはない。このため、医師はリエントリ回路を形成する異常心臓組織が正確に同定されたかどうかを決定するためにブロック剤を使用することができる。可逆ブロッキング剤の使用はまた、多くの利点を有する。例えば、医師は組織をブロックし、適切な組織が同定されたかどうかを決定するため心臓を試験することができる。ブロッキング剤により、医師は健全な組織を不必要に切除したり、心臓の機械的機能を損なうことなく、異常組織を正確に取り出すことができる。

また別な方法では、配送装置を心筋内への血管形成剤を配送するために使用する。血管形成剤は、動脈硬化等の閉塞のため血流が以前制約された領域へ血液を供給する、新しい血管の成長を促進する。

本発明は、虚血または異常組織全体へ薬剤を能動的に輸送する。用い得る可能

な方法の一つは、イオン電気輸送法である。典型的には、イオン電気輸送装置は患者の組織のある部分、及び患者の体または組織に導入される薬剤を入れた容器と密接に電気導通する2個の電極で構成される。配送電極と呼ばれる一つの電極は、そこから薬剤が患者の体の中に配送される電極である。戻り電極と呼ばれるもう一方の電極は、体を通る電気回路を閉じる役割をする。薬剤を配送しようとする組織である標的領域は、配送及び戻り電極間の電気経路中にある。

回路は配送及び／または戻り電極をバッテリーまたは直流電源等の電気エネルギー源に接続することで完結する。更に電気エネルギー源は信号発生器で制御されるか、または電極を活性化するために用いられる信号の形を作るか、または信号を制御するために、他の回路がエネルギー源に接続される。

イオン電気導入法では、薬剤は天然のイオン電荷を有するか、荷電

されたキャリア分子と結合する。薬剤が正に荷電されている場合は、陽極（アノード）が配送電極である。薬剤が負に荷電されている場合は、陰極（カソード）が配送電極である。この構成では、薬剤は活性化配送電極から標的領域に輸送される。また、薬剤が荷電していないか、キャリア分子と結合していない場合には、配送を電気浸透法で行うことができる。電気浸透法はイオン電気導入法の一つの形式であり、電界内に置かれた水分子と懸濁、または溶液である薬剤の運動を説明する。

薬剤にはどのようなタイプの組成も含有し得る。例えば抗菌剤及び固定剤等の薬品；染料等の診断の目的に有用な成分；DNA、RNA、遺伝子、リボチーム、アンチセンスオリゴヌクレオチド、及び他のアンチセンス化合物等の遺伝物質；細胞毒、化学治療剤、抗ウイルス剤、抗生物質、及び抗カビ剤等の治療薬；アジュバント；侵入増進剤；及び医薬に応用される他の物質である。更に、薬剤という言葉はどのような形の薬剤をも意味し得る。多様な形の薬剤の例には溶液、固体、液体、リボソーム、乾燥物、及びゲルが含まれる。この言葉はしばしば単数で用いられるが、単数の薬剤ばかりでなく薬剤の組み合わせであってもよい。

図3を参照して、外部のガイド部材134は心臓100にアクセスするために用いられる。循環系を通してアクセスする場合、ガイド部材134は循環系を通り心臓100

の左チャンバ102、106及び右チャンバ104、108へ通す様なサイズの柔軟なカテーテルである。様々な可能な実施態様において、配送システムは操縦可能、回転可能または屈曲可能である。心臓100へのアクセスが胸の最小侵入穿孔、あるいは開胸手術で行われる場合、ガイド部材134はカニューレ(cannula)等のより硬いものである。

内部部材140は、ガイド部材134のルーメン138中へ滑らせて挿入するようなサイズになっている。内部部材140は延長部材142を有する。延長部材は遠位部144と遠位末端部145を有する。延長部材はまた、ガイ

ド部材134の近位末端部（図示されない）から突き出す近位部（図示されない）を有する。延長部材142は配送ルーメン146を規定する。針148は遠位端145に接続して用いられる。針の他の構成は以下により詳細に述べられる。繰り返すが、心臓100へのアクセスが循環系を巡って行われる場合、延長部材142は柔軟なものである。アクセスが穿孔または胸切開で行われる場合、延長部材142はかなり硬いものであってもよい。

針148は、ガイド部材134の遠位先端部136から配置する、或いはそこへ引き込むことができる。ハンドルまたはカラー等のグリップ部（図示せず）を延長部材142の遠位部に接続して使用する。針148の配置または引き込みはグリップ部を押すか引いて行われる。延長部材142の遠位部は、医師がガイド部材134の遠位先端部136に対する針148の位置を決定することができるように、延長部材142の遠位部に目盛りをつけることができる。更に、針148がガイド部材の遠位先端部136から配置できる距離を制限するため、グリップ部の位置を決めることができる。

針148は電気伝導性材料で形成されており、配送電極として機能する。材料は消耗性または非消耗性である。消耗性材料の例には銀／塩化銀、銅、錫、ニッケル、鉄、リチウム、及びそれらのアマルガムが含まれる。非消耗性材料の例にはプラチナ、金及び他の貴金属が含まれる。針148はまた、ジルコニウム、イリジウム、チタン、ある種のカーボン及びステンレススチールで作られ、それらのうちのあるものはある条件で酸化され得る。ステンレススチールのグレードは、それが酸化されるかどうかの因子である。金属に明らかな酸化の兆候があるかどうか

かを決める他の因予は、配送ゾーンの表面積である。大きな面積は、小さな面積より相対的に酸化され難い。一つの可能な実施態様において、針148は、純物質で作られる。他の可能な実施態様では、針148は板金した卑金属で作られる。金やプラチナ等の伝導性材料は高価であるため、板金が有利である。

針148は、少なくとも一個所の吐出口150を規定し、配送チャンバ154を規定する内壁152を有する。配送チャンバ154は内部チャンバ140の配

送ルーメン146と液体で導通している。配送チャンバ154は、配送ルーメンの延長部または一部を形成し得る。第1導線156、または適当な伝導体の他のタイプのものが配送ルーメン146を通して配送チャンバ154に伸びている。第1導線156は、針148と電源158を電氣的に導通する。この構成において、針148は、第1電極として機能する。

別な構成において、第1導線156は、針148から離れている第1電極162に接続する。この別な実施態様では、第1電極162は配送ルーメン146の中に位置し、針148の配送チャンバ154内であってもよい。また、第1電極162が配送ルーメン146内に位置し、針148から離れている場合、針148を非伝導性材料で作成し得る。

図3に戻って、第2電極166が第2導線164を経由して電源158に接続される。第2電極166は、患者の皮膚表面に施されるように構成されるパッチ型電極である。第2電極166の他の構成も可能である。例えば、第2電極166はガイド部材134の表面に搭載し、内部部材140の表面に搭載し、或いは患者の体の中に位置し得る。

図5は、針148の一つの可能な実施態様を示す。この実施態様において、針148は直線状であり、針148の心筋中への挿入を幫助する傾斜末端部168を有する。針148の傾斜末端168は閉じている。針148は約20～約27の範囲のゲージを有する。使用すべき針148のゲージに影響する一つの因予は、針148を心臓中に導入する方法である。針148が循環系を通して導入される場合、より細くより柔軟な針を使用しなければならない。針148が患者の胸の穿孔部または切開部を通して導入される場合には、より大きい針を使用し得る。

針148は、シャフト170と配送ゾーン172とを有する。配送ゾーン172の長さは約

0.25インチ～2インチの間である。吐出口150は、配送ゾーン172に沿って規定され、約0.010インチ以下の直径を有する。吐出口150の数は、1～1000以上の範囲である。吐出口150の数に影響する因子の一つは、それが薬剤を1方向に拡散するにふさわしいか、または針148の周辺のまわり全体に拡散するにふさわしいかである。吐出口150

の数に影響する別な因子の一つは、針148のサイズ及び吐出口150のサイズである。一つの可能な実施態様では、吐出口150の面積を最大にし、薬剤を迅速かつ均等に分布することができる。可能な製造法には、レーザ掘削、放電加工、フォトリソグラフィ及び化学エッチングがある。

加えて、吐出口150は配送ゾーンの全周辺の回りに分布している。このように吐出口150を分布することは、吐出口150に隣接した組織を火傷する危険性を最小限にするために電流密度を分布させるので有利である。

別な実施態様では、吐出口150は配送ゾーン172回りの周辺の一部のみに規定される。この別な実施態様の利点は、薬剤が心臓組織中へ輸送される方向へ向かって切開量を増加させることである。

シャフト170の近位部は、実質的に非伝導性である絶縁材料174で覆われている。絶縁材料174は、鞘、コーティング、被覆または類似の構造である。シャフト170を絶縁する利点は、それにより針148が心筋に入る境界の組織の火傷を防止することである。絶縁材料174をシャフト170のまわりに巻き付けてもよい。或いは、絶縁材料174を制作するために用いられる材料をシャフト170の上に塗装し硬化する、またはシャフト170を絶縁材料貯槽の中に浸し硬化してもよい。絶縁鞘の望みの厚さを達成するため、このコーティング技術を繰り返してもよい。延長体142が電気伝導性材料で作られる場合、絶縁材料174は延長体142に沿って伸び、電流が針148の配送ゾーン172に到達する前に患者の体中に早まって分流することを防止する。

分配ゾーン172は、針148の外表面180と心臓壁の組織との間が直接接触することを防止する、または最小にするスペーサで覆われている。一つの可能な実施態様において、当該スペーサは、保護鞘またはコーティング176である。保護鞘176

は、針148と心臓組織との間の直接接触を最小限にする。その結果、針148の配送ゾーン172に直接隣接する組織の火傷を最小限にする。保護鞘176を形成するために用いられる材料

**の例にはナイロン及びテフロン®が含まれる。ナイロンやテフロン®等**

の材料を用いた場合、保護鞘176はメッシュまたは類似の構成を有し、薬剤及び電流が保護鞘176を通して流れることができる。

メッシュを施すにはいくつかの技術がある。メッシュは配送ゾーン172の回りを包む布であってもよい。メッシュの例には織物、編物また

**は穿孔シートが含まれる。ナイロンまたはテフロン®メッシュを施す別**

な技術は、材料を液体状で使用し、それを針148上に塗装するか、針148を貯槽中に浸漬することである。次に液体材料を加熱等の適当な機構で硬化する。保護鞘176の所望の厚さを達成するため、このコーティング技術を繰り返すことができる。

**テフロン®を使用する場合、メッシュパターンを創設する一つの可能な方法は、針148の配送ゾーンに型をあてがい、テフロン®を塗布することである。テフロン®が硬化した後、型を針148から持ち上げ、メッ**

シュパターンをつくる。更に別な製造技術では、針148を絶縁材料で被覆し、絶縁材料を酸でエッチングする。

ナイロン及びメッシュに加えて、保護鞘176を薬剤に対して多孔性である中空繊維で作することもできる。中空繊維は一度濡れると電気を通すことができる。繊維を配送ゾーンのまわりに巻き付けるか、メッシュまたは織物等の他の形状にまとめる。保護鞘176はまた、微孔性膜から作することもできる。このような膜は「微孔性膜」という題名で1995年1月23日に発行されたU.S.P. 5,569,198でより詳細に議論されるが、その開示内容は本明細書で参考文献として取り上げられる。針の更に別な実施態様ではスペーサが含まれず、その代わりに配送ゾーンにおける針の外表面は使用中、患者の組織に直接暴露される。

図6を参照すると、針182の別な実施態様は実質的に針148と類似であり、シャ

フト170、絶縁材料174、配送ゾーン172、及び保護鞘176を含む。しかしながら吐出口150の代わりに針182は配送ゾーン172の長さにわたる少なくとも1個のスロット184を規定する。針182は多重スロット184を規定し得るが、それは針182のサイズ、及び医師が薬剤を配送ゾー

ン172の全周囲のまわりに配送しようとするかどうかに依存する。

図7を参照すると、針186の更に別の実施態様はシャフト187とシャフトを覆う絶縁材料188、配送ゾーン190、及び保護鞘191を有する。配送ゾーン190は螺旋状またはコルク抜きの形状を有する。他の針の形状と同様、針186は配送チャンバ（図示せず）及び配送ゾーン内に少なくとも1個の吐出口（図示せず）を規定する。

螺旋状の針の形状はいくつかの利点がある。例えば、螺旋状の針186を心筋中にねじ込み、配送位置に確実に係留することができる。その結果、針186は心臓100が拍動中も容易には動かない。針186はまた大きな配送ゾーン190を有し、イオン電気導入電流の分配を幫助し、従って心臓組織の火傷の危険性を低減する。配送ゾーン190の配送面積が増えることはまた、処置面積がより大きくなることである。関連する利点として、配送ゾーン190の配送面積がより大きくなるとより多くの配送口の使用が可能になり、薬剤をより早くより効率的に配送することができる。

更に別な実施態様では、針148はニチノール（Nitinol）記憶材料で作成される。針は、配置し心筋中へ挿入した場合、図5及び6に示されるように最初は直線状の形状を有する。次に、針148は所定の温度に加温され、針148の形状は異なった形となる。一つの可能な実施態様において、異なった形は針148が心臓壁内の配送位置に固定されることを援助する。針を心筋の自然の温度から所定の温度へ設定することができる。また、所定の温度の液体は、ルーメンを通して針148の中に注入することもできる。この実施態様の利点は、直線状の針は心筋中へ挿入することが容易であり、より少ない外傷を与えることである。

治療が終わった後、針を心筋から取り去るいくつかの技術がある。一つの技術は針を回して心筋から抜き取ることである。他の可能な技術では、針148を第2



の所定の温度に設定し、それにより針148は柔軟になるか直線状の形状に戻る。

次いで針148を心筋から引き出す。

図8を参照すると、配送装置の別な実施態様は単体で針状の内部部材

192を有する。内部部材192は、配送部194と、延長シャフトを形成する延長体196とを規定する。第1電極162は、配送ルーメン146内に位置している。この別な実施態様において、配送部194は、針148、182及び186と同様に直線状の、または螺旋形状を有し得る。別な実施態様において、内部部材192は伝導材料で作成され、第1電極として機能する。この形状では、延長体196は鞘またはコーティング等の絶縁材料で覆われている。配送部194は組織と電氣的に導通させることができる。

図9に示されるまた別な実施態様において、内部部材198は配送ルーメンを形成せず、薬剤206は延長体204の端部202に接続して使用される針200の表面に塗布される。この実施態様では、針200は第1電極160として機能する。例えば、薬剤206の自然拡散が制限され、従ってイオン電気導入法によりより正確に制御される。更により小さい針が使用でき、より正確に以上心臓組織に到達することができる。

図10は、カテーテルの形のガイド部材108を有する別な実施態様を示す。ガイド部材108は、ルーメン210を形成する。針202は、ルーメン210にスライド可能に設置されている。内部部材222は、探針または配置ワイヤーで形成される。内部部材222は、針222に接続して用いる遠位末端部224と、ガイド部材208から伸びる近位部（図示されない）とを有する。ハンドルまたはカラー等のグリップ部材（図示されない）は、内部部材222の近位部に接続して用いられる。針212は、第1電極160として機能し、内部部材222は、針222と電源の間を電氣的に導通する導線として機能する。

絶縁材料216で保護されたシャフト214及び吐出口220を規定する配送ゾーン218を含め、針212は本明細書に記載した他の針に類似の形状を有する。絶縁材料は鞘または被覆となり得る。針212の外部表面216とルーメン210の内部表面228との間にはガスケットまたは他の型のシール機構がある。ある可能な構成では、シャ

フト214上の絶縁材料はルーメン210の壁と係合し、シールとなる。シールにより薬剤がガイド部材208の遠位先端部230から流れ出すことが阻止される。この構成において

て、医師は液体をルーメン210に注入することができる。液体は針212に流れ込み吐出口220を流れる。

図11を参照すると、他の実施態様は、膨張ルーメン234と配置ルーメン236を規定するガイド部材232とを有する。ガイド部材232は、バルーン238を接続して使用する遠位末端部242を有する。バルーン238は膨張ルーメン234と液体で導通しており、膨張した状態においてはガイド部材232より大きい直径を有する。吐出口240はガイド部材232の壁で規定され、配置ルーメン236と液体で導通している。吐出口240はガイド部材232の遠位先端部242の近くにある。別な実施態様において、バルーン238は、ガイド部材232の先端部242でなく、吐出口240の手前側に位置する。医師が吐出口240の位置と向きを決定できるように、少なくとも1個の電磁波不透明マーカ（図示されない）がガイド部材232の外部表面244上に置かれている。一つの可能な構成では、ガイド部材232の周辺のまわりとガイド部材232の遠位先端部242の近くに置かれた2個の電磁波不透明マーカがある。

配置された位置で示される針246は、配置ルーメン236の内部にスライド可能に位置し、本明細書に記載される他の針と類似の形状をしている。針246は柔軟であり、吐出口240を通して配置された場合には曲げることができる。針246は、本明細書に記載したどの針の形状を有することもできる。針246は、探針または配置ワイヤー等の内部部材248と接続して使用される。以下に記載するように、本実施態様は環状動脈壁を通して心筋にアクセスするために有利である。

他の構成には多重配送ルーメン及び多重針／内部部材アセンブリが含まれる。医師は心筋のいくつかの場所に薬剤を同時に配送することができる。他の可能な構成において、延長体は、膨張ルーメンを規定せず、またはバルーンを含まず、装置は針を遠位末端部と共にガイド部材の壁を通して配置する様な構成になっている。これらの構成の利点は、配送装置の位置を調整せず、医師が心筋の異なった点へ薬剤を配送できることである。

図1、2、3を参照すると、心臓切除に配送装置を使用する場合、電気生理マッピング等の技術を用いて患者の心臓100の電気活性または心臓パルスを医師は最初にマッピングする。医師はこのリエントリ回路132の場所を同定するためにこのマッピングを使用する。このようなマッピングは患者の心臓100内、またはそれに隣接して置かれた様々なマッピングカテーテル、または他のプローブを用いて行うことができる。

カテーテルまたはプローブは、電界の存在で心臓100の電気活性信号により発生する信りを記録するモニタ電極を有する。配送装置の一つの可能な実施態様では、第1電極160は第1モニタ電極として機能する。電気伝導性バンド（図示されない）は、ガイド部材134の回りで遠位末端部136の手前に巻き付けられる。電気伝導性バンドは、第2モニタ電極として機能する。この構成は心臓100における電気活性の詳細なマッピングを局所レベルで提供する。

心臓100の電気活性をモニタするとき、電気伝導性バンドは、モニタ装置と電気的に導通している。導線156もまた、モニタ装置と電気的に導通している。これによりモニタ装置は、心臓100の電気活性を示す異なった信号を検出することができる。リエントリ回路の位置が決められると、第1導線156が電源と電気的に導通し、薬剤が配送される。

別な形状では、ガイド部材134にも回りを包み遠位末端部136の手前に位置する2個の伝導性バンドがある。2個の伝導性バンドは第1及び第2モニタ電極として機能する。これにより、心臓100の電気活性を、針148を用いずにモニタすることができる。

1個の電気伝導性バンド（図示せず）がガイド部材134のまわりに巻き付けられ、遠位末端部136から手前に伸びている。電気伝導性バンドは第2モニタ電極である。この構成により、心臓中の電気活性を局所レベルで詳細にマッピングすることができる。

心臓100の電気活性をマッピングするため、医師はガイド部材134を循環系を経て心臓の右チャンバ104、108または左チャンバ102、106の何れかに通す。次に医師は、内部部材140を、ガイド部材134を経て、

針148がガイド部材134の遠位先端部136から配置されるまで通す。モニタ電極も第1導線156を経由してモニタ装置に接続される。この構成においては、第1電極160がモニタ電極として機能する。モニタ装置は、心臓100の電気活性を記録するか、電気活性をスクリーンに表示する。医師はこの情報を心臓100の電気活性のマッピングに使用し、リエントリ回路の位置を突き止める。

医師は第1電極160を心筋に沿って様々な位置に動かし、電気活性をマッピングしリエントリ回路132の位置を突き止める。次に医師は針148をリエントリ回路の隣に置き、薬剤が筋肉の内部表面と外部表面の間に分布するように、針148を心筋中に深く挿入する。針148は、吐出口150をリエントリ回路132に向けて、リエントリ回路132の中心か、またはリエントリ回路132に隣り合って置かれる。

針148の位置を決めた後、医師は組織内の電気伝導を一時的にブロックする可逆ブロック剤を注入し電気導入法で輸送する。この様な可逆ブロック剤の例にはアデノシン、麻酔剤及び電解質が含まれる。次に医師は、心臓100を電氣的に刺激して頻脈誘発を試みる。頻脈が誘発されない場合、医師はリエントリ回路132の位置に正確にたどり着いたのであり、永久的な化学切除を行うことができる。頻脈が誘発された場合、医師はリエントリ回路が別な場所にあるか、第2のリエントリ回路があることを知る。そこで医師は針148の位置を決め直すか調節し、可逆ブロック剤を再注入する。この手順を医師がリエントリ回路を探り当てるまで繰り返す。

可逆ブロック剤の使用は多くの利点を有する。一時的なブロックは完全に可逆的であるので、最初に試験しリエントリ回路の外であると同定された組織は非可逆的な損傷を受けない。最初に可逆的医薬品で試験することにより、正常な組織を温存しつつ異常組織のみを位置決めし切除することができる。その結果、健常で正常な心臓組織の繰り返し切除と損傷を避けることができ、すでに心筋不全その他の心不全に罹っている患者の健康を更に損なうことはない。

リエントリ回路132が同定された場合、医師はリエントリ回路132に関連する組織を切除する。切除は薬剤を針148の配送ルーメン146と吐出口150を通して注入して行われる。次に薬剤をイオン電気導入法で輸送し、薬剤を均一に制御して分

布させる。心臓組織切除に用いられる薬剤の例にはエタノール、際防毒性剤、神経毒、及びグルタルアルデヒド、ホルムアルデヒド等の固定剤が含まれる。この手順が完了すると内部部材140とガイド部材134が取外され、患者は予後電気生理回復期を続ける。

切除剤はリエントリ回路132を形成する組織を切除するに十分な範囲に局所的に投与されるが、正常組織の切除を最小限にするように制御される。正常組織の切除剤への暴露を最小限にする、薬剤の拡散を制御する技術はいくつかある。一つの技術は、薬剤が拡散する範囲を制限するためにわずかな容積の試薬を投与することである。他の技術はイオン電気導入法で用いられる電流量と共に、電流が第1及び第2電極160及び166の間を流れる時間を制限することである。更に別な技術は薬剤をゲル中で配送することである。比較的高い粘度を有するゲルは拡散を押さえ、管理された範囲に実質的に隔離される。

切除剤の正常な組織への暴露を最小限にする別な方法は、比較短的な寿命を有する薬剤を使用することである。この状況では、リエントリ回路132領域の外側の正常組織に拡散する時間には、薬剤は不活性になっている。その薬剤は短い半減期を持ち得る。また、その薬剤は加水分解に敏感でもあり得る。心臓100の中の水により、加水分解鋭敏性薬剤が分解され、不活性になる。医師は正常組織への切除剤の暴露を最小限にするため、これらの薬剤の組み合わせを使用し得る。

図1、2、9を参照すると、また別な技術では針200が薬剤で被覆された配送装置が用いられる。この装置を用いた場合、液状薬剤の流れによる自然拡散が最小限になり、従ってイオン電気導入法を用いることにより拡散をより正確に制御できる。更に、必要あれば心臓100の電気活性をマッピングし、可逆性ブロック剤を配送するために別な内膜が

使用される。

本明細書に記載した配送装置はまた、新しい血管の成長を刺激する方法である血管形成を行うのに有用である。血管の成長は、上記に概説したものと実質的に類似の配送技術を用いて心筋中へ直接配送される血管形成剤で刺激される。血管形成剤の例には血管内皮成長因子、塩基性及び酸性繊維芽成長因子、及びこれら

の薬剤をコードする遺伝子が含まれる。

ブロックされた動脈は心筋の広い範囲への血流を阻害もしくは制限し、典型的には上記のような虚血ゾーンをつくりだす。その結果、血管形成剤は全虚血ゾーンへの血流を回復するために筋肉の比較的広い範囲に配送されるが、これは心臓切除法とは対照的である。事実、医師は虚血ゾーン内のいくつかの異なった範囲へ薬剤を配送し、いくつもの閉塞がある場合は異なった虚血領域へ薬剤を配送することができる。例えば、医師は虚血ゾーン内の数点へ血管形成剤を配送することもある。

血管形成剤の配送は、薬剤を上記の心房または心室内へ配送することによって行われる。血管形成剤の配送はまた、切開または経皮穿孔を経て胸から行われる。

別な技術では、心筋へのアクセスは環状動脈壁を通して行われる。この技術では、医師は図11に示される配送装置を患者の循環系に挿入し、ガイド部材を環状動脈の閉塞点へ通す。ガイド部材232の遠位先端部242は閉塞部に隣り合って位置し、吐出口240の向きが心臓壁の方向へ開くように向けられる。吐出口240が心筋の方向に開いていることを確認するため、電磁波不透明マーカを使用する。バルーン238を膨張し、それによりガイド部材232を安定させガイド部材232が針246を配置した場合移動することを防止する。次いで医師は、内部部材248を押し、針246を配置し、心臓壁を通して閉塞部位の心筋中へ針246を挿入する。次いで血管形成剤を配送し、閉塞の上流の点から閉塞領域へ血流を修復するため、薬剤を電気導入法で輸送する。一つの可能な方法では、

針246を閉塞に隣り合った点の冠状動脈を通して注入し、閉塞の下の方へ針246を導くことでこの配送が行われる。

この技術はいくつかの利点がある。一つの利点は、典型的な虚血部位であり、心筋へ血流を回復するために新しい血管成長を刺激することが望まれる血管形成剤をこの技術により閉塞部位に配送することが可能なことである。別な利点は、閉塞が標的領域である虚血を医師が容易に突き止めるためのマーカとなることである。また別な利点は、動脈壁を通るアクセスは患者に最小限の外傷を与えるこ

とである。

別な技術では、医師は複数の針を配置する配送装置を使用する。この様な装置を使用することは、ガイド部材を動かさずに医師が虚血の数箇所へ薬剤を配送できることである。その結果、血管形成剤の配送がより早くなり、患者への外傷が最小限になる。また別な技術では、本明細書に記載される様に医師が心臓チャンバを通して、即ち胸の中への侵入を最小限にして、または開胸手術により処置領域へアクセスし得る。これらの別な技術のいずれかをを用いる場合、医師は複数の針を配置し得る装置も含め、本明細書に記載された配送装置のいずれを用いることもできる。

本方法を特定の配送装置に関して説明したが、本明細書に記載の他の実施態様を含め多様な配送装置を用いて本方法が実施し得ることが理解される。

イオン電気輸送は電圧勾配を与えて行われる。電圧勾配により薬剤は異常組織に移動する。薬剤を組織に隣接したある位置から異常組織へ輸送するために、2個の電極間を流れた電流は一方向の実効電流を有する。電流は直流、または多様な波形を持ち得る。様々な波形の例は、「内部イオン電電気導入法による薬剤配送装置及び方法」と名付けられ、1996年3月19日付けで発行されたU.S.P. 5,499,971に記載されており、その開示内容は本明細書に参照される。

別な方法において、電流は、交流のように、一方向への実効電流を有する波形の切り替えである。この方法の利点は、波形を切り替えるこ

とにより細胞の取り込みを増進し、薬剤配送の効率を上げることである。

また別な実施態様では、直流または他の波形を、薬剤を異常組織へ輸送するために用いる。次いで細胞への取り込みを増進するため電流を交流に切り替える。一つの可能な構成では、交流の実効電流を減少させる。他の可能な構成では、交流は実効電流を持たない。このように波形間において切り替える方法の利点としては、直流が効率よく迅速に薬剤を輸送することである。ひとたび薬剤が所定の標的領域中に分布すると、交流が細胞の取り込みを増進する。

また、心臓100は心臓の心室分極と脱分極との間の期間である心拍の回復期間中はほとんど不整脈にならない。従って、電流を回復期と同調させることにより

、不注意に不整脈を誘導する危険性を低減することができる。

心拍が不規則である場合、心臓100を脱分極し鼓動を開始させるパルス于心臓100に送ることにより、医師は心拍のペースをとることができる。これにより、医師は、イオン電気導入電流を心拍の回復期に対してより正確に同期させることができる。心拍の同期とペーシングについては、「心臓ペーシングと局所薬剤配送」と名付けられ、1997年6月3日付けで発行されたU.S.P. 5,634,899により詳細に記載され、その開示内容は本明細書に参照される。

心臓100へアクセスし、薬剤を心筋中の組織へ配送する別な方法も可能である。例えば一つの変法では、循環系を通してでなく胸の穿孔または切開で心臓にアクセスする。別な例ではイオン電気導入法の代わりに音波導入法または磁気導入法等の能動輸送機構が用いられる。

上記のような様々な実施態様を例示したが、本発明を制約するものではない。当業者は、本明細書で説明され記載された実施態様例と応用例に厳密にこだわらずに、以下の請求項で示される本発明の真の精神と範囲から逸脱せず、本発明に加えられる様々な変法や変更を容易に理解し得るであろう。例えば、本明細書に記載されないが請求項に

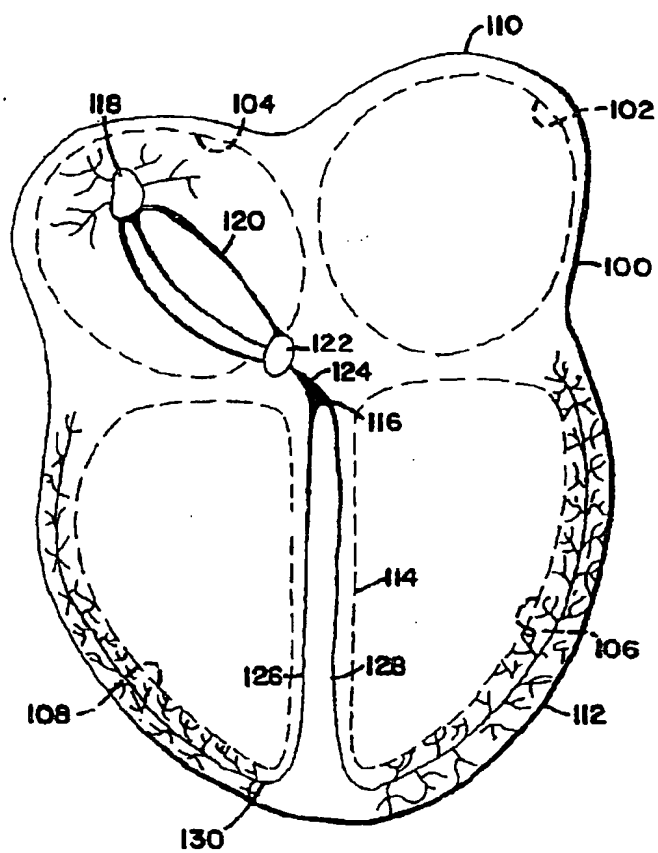
記載された発明を具象化する要素または構成が設計に含まれる。本明細書に説明される異なった実施態様と関連する構成または要素の組み合わせも設計に含まれる



【図1】

FIG. 1

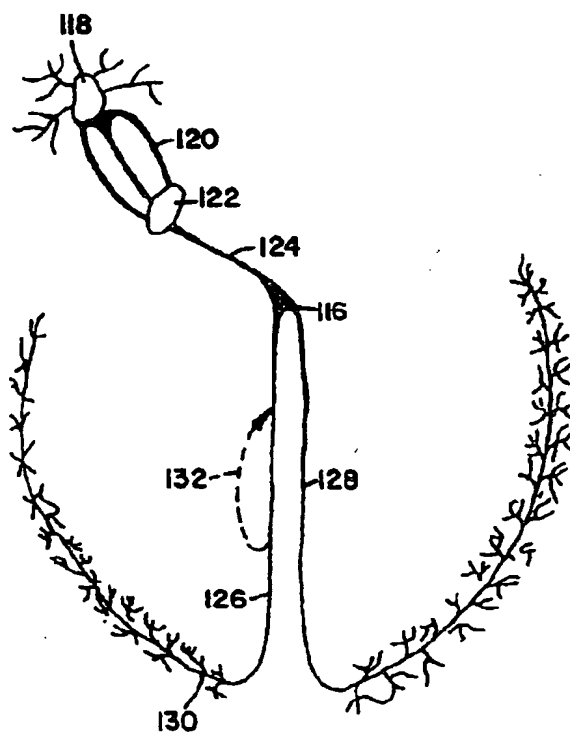
図1



【図2】

**FIG. 2**

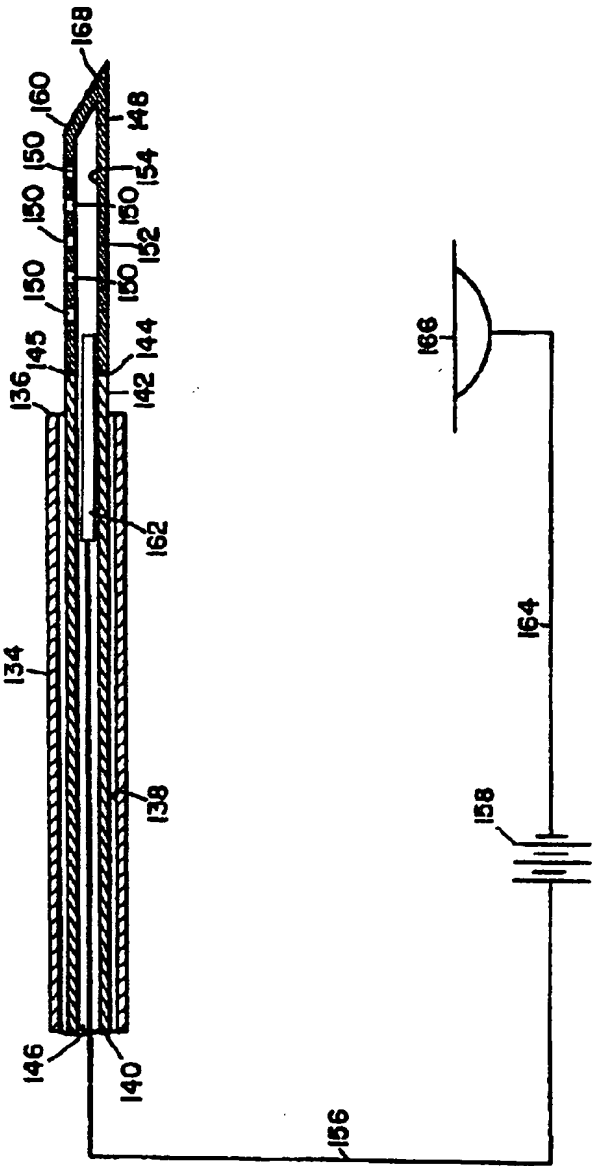
図 2





【図 4】

FIG. 4  
図 4



【図5】

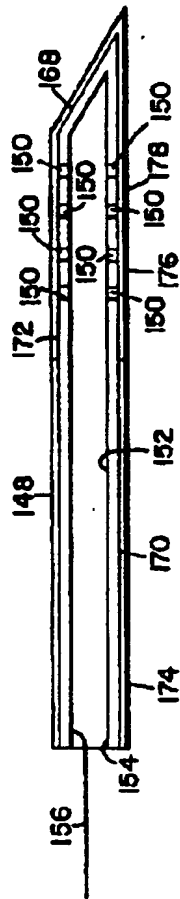
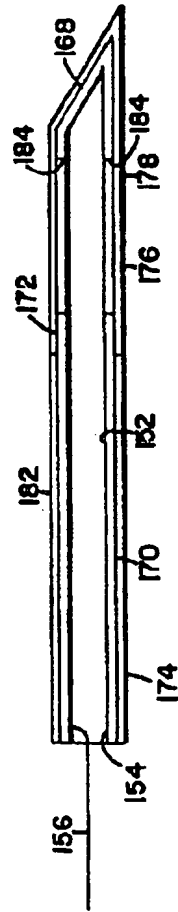


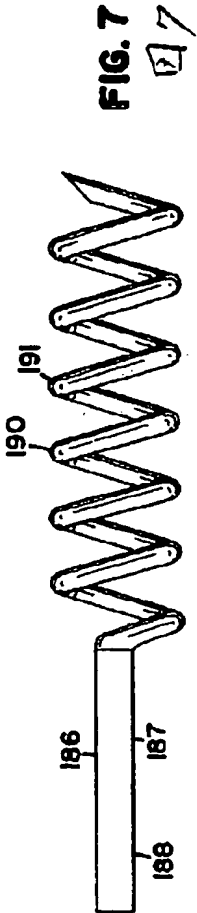
FIG. 5  
図5

【图 6】



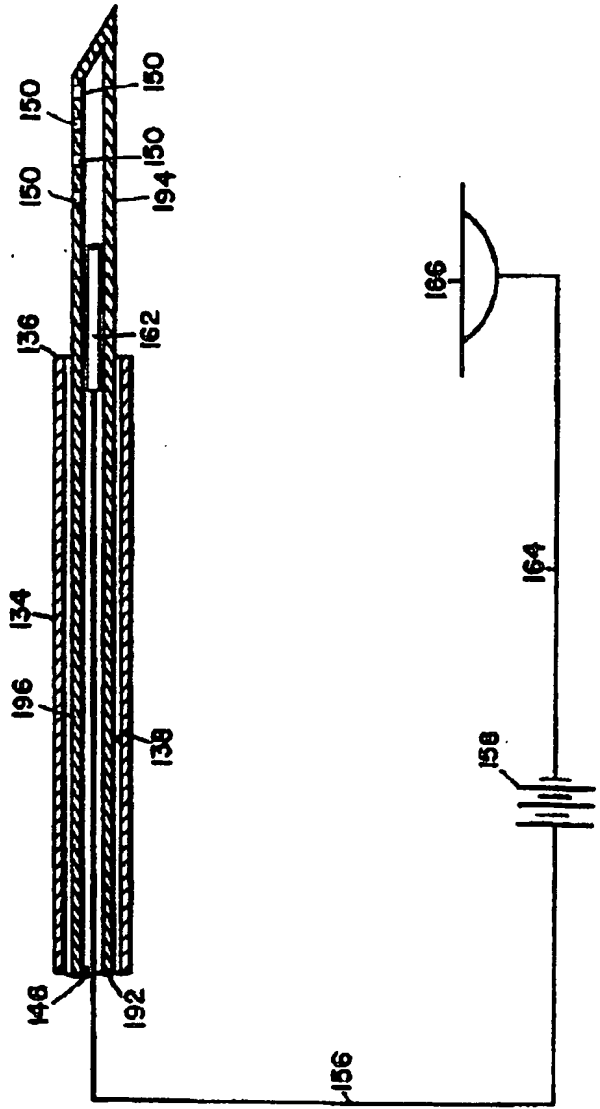
95

【図 7】



【図8】

FIG. 8  
12 f





【図 9】

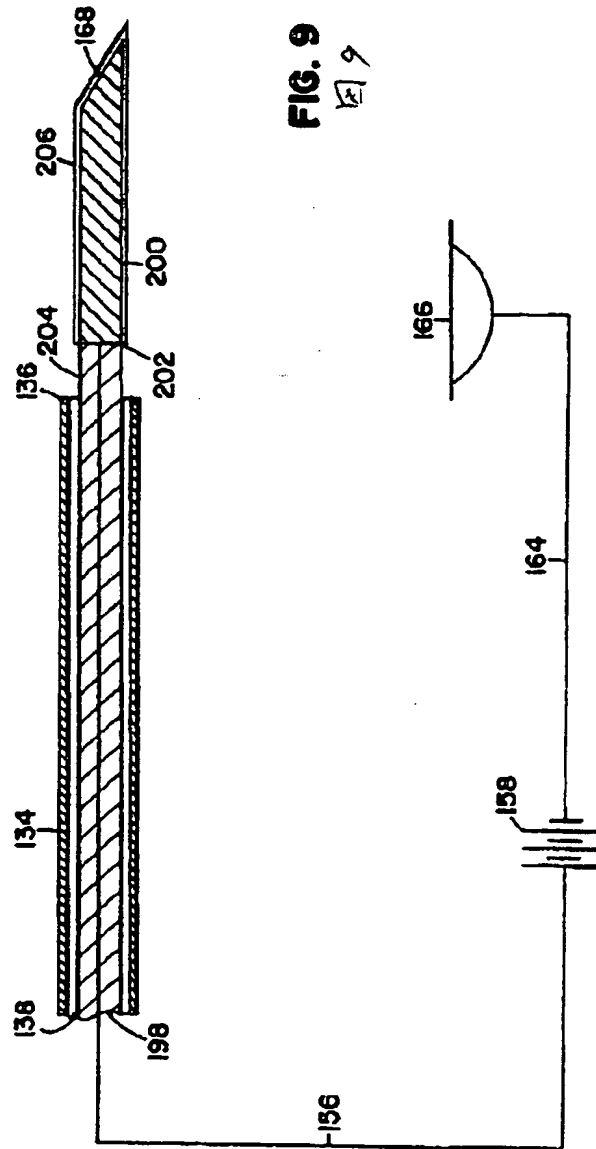
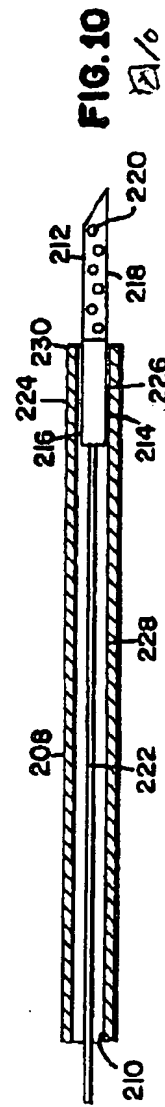
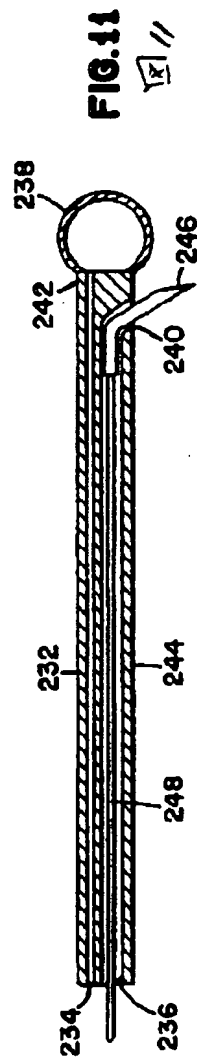


FIG. 9  
図 9

【図 10】



【図11】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61N1/30		Int. Appl. No. PCT/US 98/15051
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61M A61N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 405 376 A (MULIER PETER M J ET AL) 11 April 1995 see the whole document ---	1,7,10, 13-15
A	FR 2 365 351 A (BENHAIM JEAN) 21 April 1978 see the whole document ---	1-3,5-7, 11,16-18
A	US 5 419 777 A (HOFLING BERTHOLD) 30 May 1995  see column 2, line 19 - line 35 see column 3, line 34 - line 37 see column 4, line 9 - line 14 ---	1,2,4-9, 11,12, 16-19
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art, which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "d" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 November 1998		Date of mailing of the international search report 16/11/1998
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P. B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tk. 31 951 epc nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Petter, E

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International Application No. PCT/US 98/15051
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 578 061 A (LEMELSON JEROME H) 25 March 1986 see column 5, line 33 - line 43; figure 5 see column 8, line 16 - column 9, line 35; figure 6 -----	1-3, 5, 7, 11, 16-18

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 98/15051

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5405376 A	11-04-1995	AU 676767 B	20-03-1997
		AU 7630294 A	21-03-1995
		CA 2168660 A	02-03-1995
		DE 69406941 D	02-01-1998
		DE 69406941 T	25-06-1998
		EP 0719162 A	03-07-1996
		JP 8508917 T	24-09-1996
		WO 9505867 A	02-03-1995
FR 2365351 A	21-04-1978	NONE	
US 5419777 A	30-05-1995	DE 4408108 A	14-09-1995
		AT 165740 T	15-05-1998
		AU 684542 B	18-12-1997
		AU 7614494 A	25-09-1995
		BG 100828 A	30-04-1997
		BR 9408549 A	19-08-1997
		CA 2184388 A	14-09-1995
		CN 1143326 A	19-02-1997
		CZ 9602553 A	12-03-1997
		DE 59405922 D	10-06-1998
		WO 9524235 A	14-09-1995
		EP 0738165 A	23-10-1996
		ES 2118431 T	16-09-1998
		FI 963458 A	04-09-1996
		HU 76019 A	30-06-1997
		JP 9509865 T	07-10-1997
		LV 11733 A	20-04-1997
		LV 11733 B	20-08-1997
		NO 963659 A	03-09-1996
		PL 316201 A	23-12-1996
		SG 46563 A	20-02-1998
		SI 9420081 A	28-02-1997
		SK 115796 A	09-07-1997
US 4578061 A	25-03-1986	US 4588395 A	13-05-1986
		US 4900303 A	13-02-1990
		US 4803992 A	14-02-1989

フロントページの続き

(81)指定国           FP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW

(72)発明者   ヴァンデン, ホーク, ジョン, シー  
              アメリカ合衆国 ミネソタ州 55330 エ  
              ルク リバー, 199ス アヴェニュー  
              11473